FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 THÈSE N° 977

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Patrice, Henri, Ernest BOQUET

Né le 13 Mars 1940 à ISSY-LES-MOULINEAUX (92)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES INTOXICATIONS PAR VENINS D'ELAPIDAE

Président : Monsieur P. GONNARD (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538115_0069

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1969 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Patrice, Henri, Ernest BOQUET

Né le 13 mars 1940 à Issy-les-Moulineaux (92)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES INTOXICATIONS PAR VENINS D'ELAPIDAE

-:-

Président : Monsieur P. GONNARD (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E), BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), COSTE (F.), DEBRE (R), DECHAUME (M), GALLIARD (H), GAUDARD d'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), GIROUD (A), HAZARD (R), HEUYER (G), LACOMME (M), LAMY (M), LAROCHE (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MADURO (R), MARCHAL (G), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), TURPIN (R), VERNE (J).

DOYEN	Georges BROUET
1er assesseur	Daniel BARGETON
2e assesseur	Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
	HUARD (P)
à titre personnel	CABROL (Ch)
- -	OLIVIER (G)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J)
à titre personnel	NEZELOF (Ch)
- -	ORCEL (L)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
	DESGREZ (P)
	POLONOVSKI (J)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G)
à titre personnel	CARTIER (P)
- -	DREYFUS (J.Cl)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIERE (F)
	HARTMANN (L)
Biophysique médicale	BUGNARD (L)
	DJOURNO (A)
	DOGNON (A)

MM.

Biophysique médicale	
à titre personnel	KELLERSHOHN (L)
- -	GOUGEROT (L)
- -	ROUCAYROL (J.Cl)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R)
	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
à titre personnel	RACADOT (J)
Microbiologie	FASQUELLE (R)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P)
à titre personnel	BARBIER (P)
Parasitologie	LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
à titre personnel	LOEPER (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J.R)
	LECHAT (P)
Physiologie	BARGETON (D)
	MALMEJAC (J)
	PARROT (J)
à titre personnel	DEJOURS (P)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J)

B - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

I°- Médecine

Biologie médicale	FAUVERT (R)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.C)
Pathologie médicale	BUGE (A)
	BRICAIRE (H)
	CORNET (A)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl.)

MM.

Pathologie médicale	
à titre personnel	AZERAD (E)
- -	BOUR (H)
- -	BROCARD (H)
- -	CAROLI (J)
- -	FACQUET (J)
- -	LAMBLING (A)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M)
- -	PERRAULT (M)
- -	SIGUIER (F)
- -	WORMS (R)
- -	BOUVIER (J)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J)
- - (Broussais)	SOULIE (P)
Clinique dermatologique (St-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
à titre personnel	BASTIN (R)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
à titre personnel	LHERMITTE (F)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)

MM.

Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J)
à titre personnel (hématologie)	ANDRE (R)
- - -	BOUSSER (J)
- - -	DREYFUS (B)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P)
Cliniques médicales — Cochin	PEQUIGNOT (H)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G)
Cliniques médicales — -	CONTE (M)
Cliniques médicales — -	KOURILSKY (R)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y)
- - (Pitié)	RAMBERT (P)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch)
à titre personnel	GIBERTON (A)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J)
à titre personnel	RICHET (G)
- -	CROSNIER (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI(P
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H)
à titre personnel	LESOBRE (R)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S)

MM.

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R)
à titre personnel ..... POLONOVSKI(Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... BROUET (G)
à titre personnel ..... KREIS (B)
- - ..... MEYER (A)

Clinique de rééducation motrice ..... GROSSIORD (A)

Electroradiologie ..... LEDOUX-LEBARD (M) / LEFEBVRE (J)

Radiologie médicale ..... DESGREZ (H)
à titre personnel ..... FISCHGOLD (H)
- - ..... TUBIANA (M)
- - ..... CHERIGIE (E)

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique (Lariboisière) ..... SEZE (S.de)
Clin. toxicologique (Fernand-Widal) GAULTIER (M)

2°- Chirurgie

Anesthésiologie ..... VOURC'H (G)

Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G) / KUSS (R) / N...

à titre personnel ..... RAMADIER (J)

Physiologie et pathologie obstétricales ..... MORIN (P)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale ..... MONSAINGEON(A)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) ..... DENOIX (P)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H)
à titre personnel ..... BREHANT (J)

MM.

Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	-	BAUMANN (J)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	St-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M)
Séméiologie et clinique chirurgicales(Broussais)		POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Saint-Louis)		DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique(Cochin)		MERLE d'AUBIGNE(R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)		PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)		CAUCHOIX (J)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)		JUDET (R)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique(Enfants-Malades)		FEVRE (M)
à titre personnel		CHIGOT (P.L)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY(J)
à titre personnel		GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J)
Clinique obstétricale (Baudelocque)		LEPAGE (F)
Clinique obstétricale (Saint-Antoine)		MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
à titre personnel		LEBEAU (J.)

	MM.
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (H)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
Bactériologie	LE MINOR (L)
Biochimie médicale	CARTIER (P) GONNARD (P) NORDMANN (J)
Chirurgie	CERBONNET (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G)
Hygiène	BLANCHER (G) CORRE-HURST (Me L)
Médecine légale	CECCAL (P) HADENGUE (A) FOURNIER (E)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M)
Maladies infectieuses	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)
Pédiatrie	ROSSIER (A)
Physique médicale	COURSAGET (J) GREMY (F) PELLERIN (P)
Physiologie	DURAND (J) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)
Pharmacologie	SCHMITT (H)

D - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

E - PROFESSEURS ASSOCIES

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)
Néphrologie	MAXWELL (M)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	M. SALLIER (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN (A)
Conservateurs	Mme FORGET (F) Mlles D'HAITRE (P), LAURENT(H),LE NOIR(G)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J) Mlles DUROZOY(M.F) ROBERGE (D), LE QUANG LINH (G), REUGE (M)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon grand-père

A. BOQUET

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

A ma mère et à mon père

A ma femme et à mes enfants

A Madame M. BOURLEAU, ma belle-mère

A Monsieur le Professeur P. GONNARD

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Qui a bien voulu présider
cette thèse et qui m'a prodi-
gué ses précieux conseils

En témoignage de ma
respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Professeur J. POLONOWSKI

Qui m'a aimablement accueilli
dans son service au cours des
deux dernières années

Hommage de ma vive gratitude

A Monsieur le Professeur R. KOURILSKY

En témoignage de mon
respectueux attachement

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Messieurs les Professeurs ABOULKER

BREGEAT

DEGOS

DELAY

MERGER

MOLLARET

OLLIVIER

A mes Maîtres à la Faculté des Sciences

Messieurs les Professeurs CHAPEVILLE

DERVICHIAM

DUBERT

GROS

MONNIER

MONOD

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES

INTOXICATIONS PAR VENINS D'ELAPIDAE

-:-

INTRODUCTION

-:-

Les serpents venimeux comprennent les Opisroglyphes, les Protéroglyphes groupés sous le nom de colubridés et les Solénoglyphes.

Les Opistoglyphes sont peu dangereux pour l'homme du fait de la disposition anatomique de leurs crochets placés à la partie postérieure du maxillaire supérieur.

Les serpents les plus redoutables appartiennent au groupe des Protéroglyphes et à celui des solénoglyphes dont les crochets sont situés à la partie antérieure du maxillaire supérieur.

Les Protéroglyphes se subdivisent en :
- Elapidae terrestre et
- Hydrophidae marins.

Les Solenoglyphes, serpents terrestres à crochets mobiles, sont répartis en deux familles :
- les Viperidae
- les Crotalidae

Les crochets des Elapidae sont fixes, le venin déversé par les glandes s'écoule le long des profonds sillons creusés dans ces stylets.

La pupille des Elapidae est généralement ronde et leur extrêmité céphalique, ovoïde.

Bungarus, Naja, Sépedon, Dendraspis, Elaps, Aspidelaps, Acantophis, Diemena, Denisonia, Walterinnesia, Notechis et Pseudechis appartiennent à la famille des Elapidae.

Leur répartition dans le monde est la suivante :

AFRIQUE :

Sépedon Haemachates
Naja nigricollis
Naja melanoleuca
Naja flava

Dendraspis augusticeps
Dendraspis jamesonis et viridis

Walterinnesia aegyptia

Naja haje

AUSTRALIE :

Demansia textilis
Denisonia superba
Notechis scrutatus
Pseudechis porphyriacus

AMERIQUE CENTRALE ET DU SUD :

Micrurus corallinus
Micrurus lemniscatus
Micrurus frontalis

ASIE :

Maticora
Bungarus
Bungarus fasciatus
Bungarus multicinctus
Naja bungarus
Naja naja

Nous nous proposons de voir les chapîtres suivants :

1- SIGNES CLINIQUES DE L'INTOXICATION PAR LES VENINS D'ELAPIDAE CHEZ L'HOMME.

11- INTOXICATION EXPERIMENTALE PAR LES VENINS D'ELAPIDAE

111- BIOCHIMIE ET PHYSIOLOGIE DE CES SUBSTANCES

1V- POUVOIR IMMUNOGENE DES TOXINES VENIMEUSES DES ELAPIDAE.

-:-

CHAPITRE I

SIGNES CLINIQUES DE L'INTOXICATION PAR LE VENIN DES ELAPIDAE CHEZ L'HOMME

-:-

a) Phénomènes généraux, les paralysies.

Selon A. Calmette après la morsure d'un cobra (Naja naja) du Cambodge la victime n'éprouve pas de douleur vive au point de pénétration des crochets mais une sorte d'engourdissement. Deux petits orifices sanglants espacés de 1 cm environ marquent cet emplacement. Tout autour, la peau prend une coloration bleuâtre tandis qu'un oedème modéré envahit progressivement les tissus voisins. Lorsqu'un membre a été mordu, celui-ci devient douloureux tandis que de petits tremblements l'agitent. Après une période de temps variable quelques minutes à quelques heures, le malade éprouve de l'angoisse, une sorte de lassitude l'envahit semblable à un invincible sommeil. Il a l'impression que ses jambes ne peuvent plus le porter et il cherche à s'étendre.

Ces phénomènes précèdent de peu les signes caractéristiques de l'envenimation cobraïque : gène respiratoire progressive due à la paralysie des muscles de la cage thoracique, respiration de type diaphragmatique, frissons et transpiration abondante, hypersialorrhée, sueurs froides couvrant le front.

Ces troubles de la sudation entraînent rapidement une sensation de soif, le malade souffre de sa gorge sèche et brûlante, ses mâchoires se raidissent, gênant les mouvements de la langue. La parole devient difficile et la déglutition est perturbée.

L'atteinte des nerfs crâniens provoque des spasmes au niveau du visage, la motricité oculaire est perturbée ainsi que l'accomodation. On observe un ptosis. A mesure que l'intoxication progresse, l'état général s'aggrave. Aux nausées s'ajoutent des vomissements et des troubles sphinctériens entraînant l'émission involontaire de selles ou d'urines.

Le pouls s'accélère et s'affaiblit. Lucide jusqu'au moment où l'hypoxie le conduit au coma, le malade n'accuse aucune douleur vive. Les difficultés respiratoires s'accentuent, le pouls devient filant, à peine perceptible, l'hypothermie est fréquente, finalement la respiration s'arrête et le coeur cesse de battre.

Selon d'autres auteurs la symptômatologie serait différente. C'est ainsi que AHUJA et SINGH (1) aux Indes, puis DEORAS (2) rapportent que la région envenimée est habituellement douloureuse et parfois oedématiée. De nombreux sujets comparent l'intoxication dont ils sont victimes à une intoxication alcoolique. Progressivement ils entrent dans un état d'inconscience, le pouls devient filant, le coeur s'accélère, la vue faiblit, les paupières se ferment et la parole devient difficile. La paralysie des muscles respiratoires survient suivie d'un coma aboutissant à la mort.

L'intervalle de temps entre la morsure et les syndromes paralytiques est d'environ deux à trois heures, parfois moins.

A côté de ces phénomènes où dominent les paralysies qui sont dûes aux effets neurotoxiques des venins d'Elapidae, REID (3) dans une étude portant sur quarante sept observations de morsures par cobra (Naja naja), en Malaisie, observe des symptômes et des lésions différents. Pour cet auteur les effets neurotoxiques seraient assez rares dans la péninsule malaise, mais les nécroses tissulaires seraient décelables tout d'abord dans la région où les crochets ont pénétré. Elles s'étendent, ensuite, aux tissus voisins. L'atteinte nerveuse, peu fréquente, consiste, tout au plus, en un assoupissement survenant une à cinq heures après la morsure, en une difficulté à ouvrir les yeux, à parler et à déglutir. Une perte de la réflexivité tendineuse est parfois constatée mais jamais dans cette forme d'intoxication ne surviennent des paralysies aussi étendues que celles décrites par CALMETTE, AHUJA et SINGH. Parmi les quarante sept sujets envenimés examinés par REID, un seul a présenté des signes de paralysies.

Le même auteur rapporte qu'il n'a pas observé de symptômes cardio-vasculaire ni d'effet notable du venin sur le sang.

Voici résumé dans un tableau les observations de REID.

Lésions observées après morsure de Naja naja en Malaisie

	Rien	Négligeable	Nécrose	Effets Nerveux	Décès
Nombre total de cas	21	4	16	4	2
Hommes	14	4	14	2	1
Femmes	7	0	2	2	1

	Rien	Négligeable	Nécrose	Effets Nerveux	Décès
Ages : de 0 à 19 ans	7	2	4	1	1
de 20 à 49 ans	12	1	8	1	1
50 ans et plus	2	1	4	2	0

b) Observations cliniques :

OBSERVATION N° 1 (Docteur LEFROU Kindia Guinée, 1955).

Morsure par Naja melanoleuca.

L.A. manoeuvre dans une plantation.

2 janvier 1955, 11 H 15 ; une camionnette arrive à Pastoria amenant un manoeuvre mordu deux heures auparavant par un Naja (identifié à un Naja melanoleuca). Le manoeuvre est inerte dans la voiture où il a perdu connaissance. Son état est sub-comateux. On le transporte à l'hopital. Le malade est couché et il est examiné. On constate qu'il a été mordu à la main gauche, le médius porte, en effet, une plaie punctiforme à la face dorsale de la 2ème phalange ; sa main est léfèrement oedématiée. Son pouls est bien frappé. Sans perdre un instant, on injecte 20 cc de sérum antivenimeux A.O. par la voie veineuse et 10 cc d'huile camphrée. Cinq minutes après l'injection le patient, qui était inerte, se roule sur le côté. On constate un état de choc qui dure environ cinq minutes puis le pouls repart. Le

sujet présente un hoquet, des convulsions, sa respiration est stertoreuse. De l'écume apparaît à sa bouche. On craint une évolution vers la mort.

A 13 H 30 il est toujours en vie, le hoquet s'atténue mais le pouls est toujours faible. On injecte sous la peau le contenu de 2 ampoules de Coramine. A 17 H 30 il a repris connaissance. Le hoquet a disparu, cependant le pouls est toujours faible et le patient s'agite. On injecte le contenu d'une 3ème ampoule de Coramine associée à 1 cc de caféine. Le malade boit, il demande à être transporté hors de la véranda. Il urine, vomit, mais on constate que son état s'améliore. A 19 H 30 il est somnolent. Son pouls est toujours faible, une nouvelle injection de Coramine est pratiquée. A 21 H le malade est hors de danger, il passe une très bonne nuit et le matin on le trouve assis.

o

OBSERVATION N° 2. (Nous résumons ci-dessous une observation citée par M. PHISALIX (4).

Une nuit de juin, vers minuit et demi, un coolie indien est mordu à l'épaule pendant son sommeil, par un cobra. A l'examen on trouve sur le deltoide deux grosses gouttes de sérosités rougeâtres issues des orifices produits par les crochets du reptile. Une douleur brûlante est ressentie au lieu de la blessure. Quinze minutes après l'accident la douleur s'étend vers la gorge et la poitrine. Le malade est calme et conscient. Le pouls et la respiration sont normaux. Cinq minutes plus tard, cependant, ses jambes fléchissent. A 1 heure la paralysie s'étend, la mâchoire inférieure est tombante et de la bouche s'écoule une sa-

live visqueuse et mousseuse. Le blessé parle indistinctement comme un homme ivre. A 1 H 10 il commence à se plaindre et tourne fréquemment la tête d'un côté et de l'autre. Le pouls est légèrement accéléré mais bat régulièrement. La respiration est également un peu rapide. Bien qu'il ne puisse plus répondre aux questions, le coolie a toute sa connaissance. Ses bras ne sont pas paralysés... Peu après la respiration est pénible, elle se ralentit progressivement et cesse à 1 H 44 tandis que le coeur continue à battre pendant 1 minute encore.

c) Fréquence des morsures par ELAPIDAE.

Dans les pays où les Elapidae sont nombreux, la mortalité annuelle est estimée à 800 en Afrique soit environ 0,4 pour 100 000 habitants. En Asie, elle est de l'ordre de 25 à 35 000. Le plus grand nombre d'accidents est enregistré aux Indes où la mortalité atteindrait 4 pour 100 000 habitants. Celle-ci est au contraire très faible en Australie où elle ne dépasse pas 0,07 pour 100 000 habitants (S. SWAROOP et B. GRABE (5)). En ce qui concerne les Indes une statistique faite pendant les années 1940 à 1953 nous apprend que sur 131 sujets mordus par Naja naja, 11 sont morts, ce qui représente une mortalité de 8,4 % (M.L. AHUJA et GURKIRPAL SINGH (6)).

-:-

CHAPITRE II

INTOXICATION EXPERIMENTALE PAR LES VENINS D'ELAPIDAE

-:-

A- Anatomie, physiologie, histologie de la glande à venin.

1) Les glandes à venin :

Disposées symétriquement sur le maxillaire supérieur, elles s'étendent sous les muscles masseters en arrière des yeux. Elles constituent, selon Phisalix, des organes homologues des parotides des mammifères.

La glande atteint chez les grands colubridés le volume d'une amande.

La morphologie des glandes à venin des Elapidae est très variable. D'une manière générale l'appareil sécréteur est composé d'une glande principale et de glandes accessoires. La glande accessoire de la plupart des espèces est constituée de cellules cylindriques muqueuses.

2) Physiologie :

Le mécanisme d'élaboration du venin est encore mal connu. FONTANA (7) admet que les facteurs nocifs du venin des reptiles proviennent du sang de l'animal. PHISALIX et BERTRAND (8) pensent, au contraire, qu'une partie du ve-

nin sécrété par la glande parotoïde est déversée dans les canaux excréteurs et qu'une autre partie, résorbée par la glande elle-même, confère au sang de l'animal des propriétés toxiques. Infirmant cette opinion CALMETTE (9) démontre que le sérum des serpents possède une toxicité différente de celle du sang.

Récemment KOCHVA et ARVY (10) ont montré que les différents constituants du venin sont produits par des régions différentes de la glande venimeuse et que certaines enzymes peuvent être mis en évidence "in situ" par des colorations spécifiques.

La quantité de venin que l'on peut extraire des glandes venimeuses varie suivant la taille du serpent et suivant son état physiologique.

Voici les poids moyens des venins contenus dans les glandes venimeuses de quelques Elapidae.

ESPECES	Poids de venin en mg après dessication.
Micrurus frontalis	9 à 30 mg (SCHLOTTER)
Naja naja	231 mg (LAMB)
Naja haje	19 à 48 mg (CALMETTE)
Sepedon hemachates	100 mg (GRANET ZOUTENDYK SCHAAFSMA)
Notechis scutatus	35 à 40 mg (DO AMARAL)

Lorsque les extractions de venin sont séparés par de courts intervalles de temps, les quantités de poison recueillies diminuent.

B - Intoxication expérimentale :

L'envenimation expérimentale des petits animaux de laboratoire permet d'étudier l'action des venins. La sensibilité des animaux est variable selon l'espèce, certains sont très sensibles (oiseaux), d'autres résistants (mangoustes).

1) Effets neurotoxiques :

Les venins des Elapidae ont un effet essentiellement neurotoxique.

Selon BRUNETON et FAYER (11), RAGOZZI (12), HOUSSAY et PAVE (13), la plupart des Elapidae sécrètent une substance paralysante dont l'action est comparable à celle du curare indien. HOUSSAY, NEGRETE, MAZZOCO et GUGLIELMETTI (14) précisent que les venins curarisants diminuent l'excitabilité des muscles ; cependant GAUTRELET, HALPERN et CORTEGGIANI (15) puis CICARDO (16) admettent que les paralysies par les venins de cobra résultent d'une atteinte du nerf.

En collaboration avec CHERRY et WILLIAMS, KELLAVAY (17) injecte du venin de cobra à des animaux qu'il maintient en vie par la respiration artificielle. Pendant plusieurs heures il détecte dans le nerf phrénique des courants d'action dont la fréquence est d'autant plus grande que la tension en gaz carbonique est plus forte, mais, en dépit de ces excitations, le diaphragme ne se contracte pas. Ni les centres supérieurs de la respiration, ni le nerf phrénique ne sont apparemment lésés par le venin qui se comporte comme un curare.

Cependant, selon KELLAWAY, venin et curare n'agissent pas de la même façon car les substances antagonistes du poison indien sont sans effet sur les facteurs paralytiques des venins

que neutralisent seulement les immuns-sérum spécifiques.

Dans le même ordre de faits, BRAZIL et BARRIO (18) constatent qu'il existe une ressemblance entre l'action paralysante des venins de Micrurus frontalis, de Naja naja et celle du curare. Les paralysies produites par les deux venins seraient la conséquence d'une diminution de la quantité d'actyl-choline libérée à l'extrémité des nerfs moteurs ou d'une élévation du seuil de la sensibilité du muscle à l'ester de la choline. De même qu'elle désensibilise à l'action paralysante du curare, la prostigmine semble avoir pour effet de diminuer la sensibilité des animaux à la neurotoxine du venin de cobra (BRAZIL et BARRIO).

Etudiant expérimentalement l'action neurotoxique du venin d'un Elapidae : Bungurus multicinctus, Chuan Chiung CHIANG (19) est conduit à conclure que l'envenimation par le venin est caractérisée par une lésion de l'organe situé à la terminaison du nerf moteur : la plaque motrice. La paralysie par le venin de Bungare relève d'un mécanisme comparable à celui des paralysies par les pachy-curares ou curares vrais, substances dont la D tubocurarine est un exemple.

Selon CHANG, en effet, le poison venimeux serait capable de réagir électivement sur les récepteurs de l'acétyl-choline distribués à la surface de la plaque motrice. Il se distingue cependant, d'un curare vrai par sa faible sensibilité ou même son insensibilité à l'ésérine qui inhibe habituellement l'action paralysante du poison végétal.

Dans le même ordre de faits, le venin de Naja

naja atra de Formose exerce "in vivo" une action comparable à celle du curare. Il réagit sur les récepteurs de l'acétyl-choline à la manière de ce poison, mais on ne peut assimiler l'action du venin à celle du curare car la physostigmine, antidote du curare, a peu d'effet sur l'évolution des paralysies produites par la sécrétion du serpent.

ELLIOT, ISWARAIN, VENTAKACHALAN et RATNAGIRISWARAN (20) admettent que les paralysies des muscles de la respiration produites par le poison de divers Elapidae résultent d'une altération des centres nerveux correspondants. Cette conception s'oppose à celle des expérimentateurs qui tentent de démontrer l'origine périphérique de ces paralysies. Cependant les deux conceptions sont conciliées par BRUNETON et FAYER puis par EPSTEIN (21) dont les expériences démontrent que les venins de cobra sont capables d'agir, dans certaines conditions, à la fois sur les centres nerveux et sur les terminaisons nerveuses. De même HOUSSAY, HUG, KELLAWAY, CHERRY et WILLIAMS, NAGAMITU, puis MACHT (21) reconnaissent que des venins de cobra et de certains crotales excercent une action nocive sur les centres nerveux de la respiration.

Récemment enfin, il a été démontré (GUYOT et BOQUET 23) que l'injection au lapin dans la substance blanche, au voisinage du thalamus, d'une quantité de venin de Naja nigricollis égale à la centième partie d'une dose mortelle du même venin, lorsque celui-ci est administré par la voie veineuse, provoque des crises convulsives suivi d'une paralysie du centre respiratoire et tue l'animal en quelques heures. Injecté dans la veine marginale de l'oreille le venin de naja nigricollis, au contraire, produit une intoxication caractérisée par des

symptômes de curarisation.

Dans un autre ordre de fait, CALMETTE, KELLAWAY (24) MACHT (25) ROTTMAN (26) puis CHOWHAN (27) ont démontré que le poison de cobra possède des propriétés analgésiques. Comme la morphine il élève le seuil de la douleur.

Tout récemment diverses protéines ont été isolées des venins d'Elapidae et parmi celles-ci des substances douées d'affinités pour le système nerveux. La toxine α (BOQUET, IZARD, MEAUME et JOUANNET, KARLSSON, EAKER et PORATH) se comporte comme un curare vrai (TAZIEFF, DEPIERRE et PIERRE).

2) Effets cardiaques :

Injecté à l'animal par la voie veineuse le venin de cobra fait apparaître des extrasystoles. Il diminue la conduction entre l'oreillette et le ventricule. Après avoir atteint le noeud de KEITH et FLACK le vénin lèse le tissu nerveux autonome du coeur, il ralentit la vitesse de propagation des excitations dans le ventricule, puis il inhibe la conduction du faisceau de HISS (BEERENS et CUYPENS, 28).

3) Lésions histologiques :

Les tissus nerveux des animaux expérimentalement intoxiqués par les venins d'Elapidae, sont le siège d'altérations dont l'importance varie suivant les cas : dégénérescence médullaire au voisinage du canal central, lyse des corps de NISSL, formation de vacuoles dans les cellules nerveuses et perte de la colorabilité du protoplasme et des cellules. Les lésions ne sont pas décelables lorsque l'envenimation a été de courte durée (KELVINGTON, LAMB, et HUNTER, 29-30).

C- Etude in vitro :

1) Action tissulaire, cellulaire et humorale des venins d'Elapidae.

1- Action sur les muscles :

a) muscles striés :

plongé dans une solution de Ringer contenant du venin de cobra le muscle gastrocnémien de la grenouille se contracte, mais il perd rapidement son excitabilité tandis que le liquide qui baigne la préparation s'enrichit en sels de potassium et en phosphates.

Un muscle strié isolé perfusé avec du venin de Naja haje ou Naja flava est complètement paralysé (SCHAUMANN).

b) muscles lisses :

ELLIOT (31) CUSHNY (32) de GUNN et de HEATHCOTE (33) ESSEX et MARKOWITZ (34) GAUTRELET HALPERN et CORTEGIANNI (35) puis SCHAUMANN (36) constatent que les muscles lisses se contractent "in vitro" au contact des venins.

A la concentration de 1 nannogramme pour 1000 le venin de Naja tripudans produit un raccourcissement brusque de la corne utérine du cobaye isolée, selon la méthode de DALE (VELLARDE et MIRAVENT (37).

2- Action sur le coeur isolé :

ELLIOT en 1905 compare l'action du venin sur le coeur à celle de la digitaline. Quelques années plus tard, CUSHNY et YAGI (32) enregistrent un ralentissement du rythme cardiaque et l'augmentation de l'onde de contraction ventri-

culaire du coeur isolé perfusé avec une solution contenant une petite quantité de venin de Naja naja. Des solutions concentrées de ce venin suspendent en systole les battements de l'organe (GUNN et HEATHCOTE, 33).

SARKAR (38) a démontré que le venin de Naja naja contient un poison qui accroît les contractions cardiaques pendant quelques instants puis il les affaiblit.

Récemment IZARD, GOLEMI et BOQUET (39) ont isolé du venin de Naja nigricollis une fraction protéique de faible poids moléculaire (toxine γ), douée d'activité toxique pour le coeur (fibrillation) (TAZIEFF et coll.).

3- Action sur les constituants du sang :

Action sur la tension superficielle du plasma :

Une injection de venin de cobra au singe est suivie d'une diminution de la tension superficielle du plasma. Cette tension variant en raison inverse de la concentration du plasma en protéines, CHOPRA (40) attribue cette modification à une augmentation de la concentration en protéines du plasma.

Action sur les hématies et la coagulation du sang :

Le venin des Elapidae contient une phospholipase qui transforme les lécithines en lysolecithines douées de propriétés lytiques à l'égard des hématies.

Alors que les venins de viperidae exercent d'une manière générale une action coagulante sur le sang, les venins d'Elapidae sont carac-

térisés par leur propriétés anticoagulante. Cependant il a été récemment démontré que des mêmes venins d'Elapidae contiennent des facteurs accélérateurs de la coagulation sanguine.

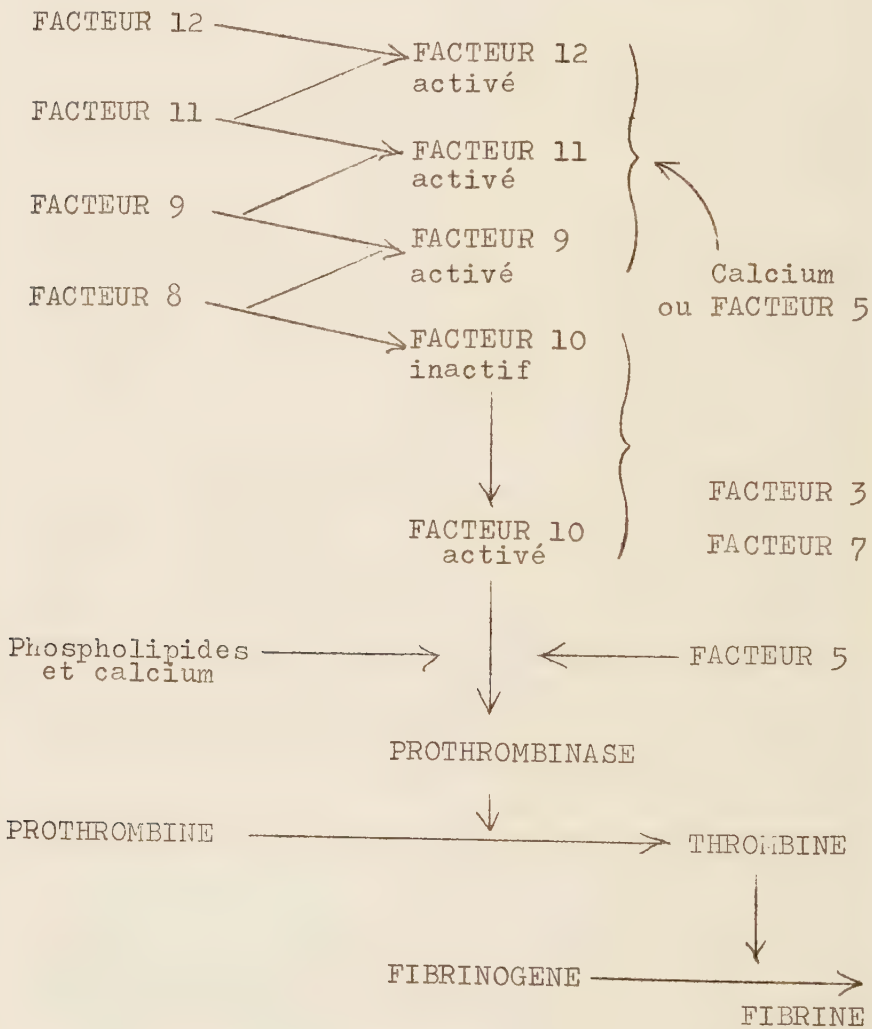
Dès la fin du siècle dernier KANTHACK (41) puis STEPHENS et MYERS (42) observent le pouvoir anticoagulant "in vivo" du venin de naja naja.

Ces faits ont été confirmés par LAMB (43) et par NOC (44) qui considèrent que les venins de Naja Nigricollis et de Bungarus coeruleus sont anti coagulants. Il a été démontré d'autre part, que les venins de Dendraspis augusticeps et de Dendraspis viridis inhibent in vitro la coagulation du plasma de cheval.

Un effet comparable est exercé par les venins de Sepedon et d'Acantophis. Si les venins de Micrurus frontalis et d'Elaps macgravi ont une action anti-coagulante sur le sang (BRAZIL et RANGEL PESTANA, 45) celui de Micrurus corallinus au contraire exerce un faible pouvoir coagulant (BRAZIL et VELLARD, 46). Plusieurs Elapidae, australiens, entre autres Notechis scutatus et Pseudechis porphyriacus (THRETHEWIE, 47) sécrètent un venin qui accroît la vitesse de coagulation du sang.

Le mécanisme d'action des venins d'Elapidae sur la coagulation est encore mal connu. On admet que l'effet antitoagulant du venin de Naja naja n'est pas la conséquence d'une destruction du fibrinogène plasmatique et ne résulte pas de l'interaction d'une anti-thrombine. Son action s'exercerait sur des facteurs qui participent à la formation de la prothrombinase.

SCHEMA DE LA COAGULATION DU SANG.



Des essais de purification des diverses substances constitutives des venins d'Elapidae ont permis à BOQUET, IZARD et MEAUME d'isoler du venin de Naja nigricollis une fraction capable de provoquer la coagulation du sang. Cette fraction comporte un facteur transformant directement la prothrombine en thrombine.

Action sur les globules blancs :

Selon BOQUET et DELAUNAY (48) les cellules du sang de cobaye ne sont pas altérées après un contact prolongé avec du venin de cobra, par contre dans les mêmes conditions les cellules polynuclées sont privées de leur activité phagocytaire.

Action sur le complément :

D'après Flexner et NOGUCHI (41) HIRSCHFELD et KLINGER (59) le venin de cobra enlève au sérum frais de cobaye son pouvoir alexique. Or l'alexine de BORDET présente une structure complexe ; 4 fractions ont été isolées : 2 fractions résistent au chauffage à 56° et 2 autres sont thermolabiles. Le venin de cobra détruit la troisième fraction ou troisième composant (RITZ, 51). Ce facteur inhibiteur serait différent de la phosphatidase A des venins (COCA 52, MUTSAARS et BARTHELS-VIROUX, 53).

Action sur divers substrats :

Le venin des Elapidae manifeste des activités enzymatiques vis à vis de nombreux substrats, mais les facteurs actifs n'ont pas été séparés ou individualisés. Parmi celles-ci nous citerons :

a) action provoquant la rupture des liaisons carboxiliques R-CO-RI

Un certain nombre d'acides aminés estérifiés sont hydrolysés. En particulier des substrats synthétiques tels que l'ester méthylique du toluène sulfonyl arginine (T.A.M.E.) ou l'ester éthylique du benzoyl arginine (B.A.M.E.) ou encore l'ester méthylique du benzoyl arginine

(B.A.M.E.). En fait, le venin des Elapidae est moins actif sur ces liaisons que celui des autres espèces de serpents.

b) action actéyl-cholinesterasique :

L'acétyl-choline est hydrolisée en choline et en acide acétique. On a désigné sous le nom d'ophio-cholinesterase l'enzyme isolée en 1938 d'un venin d'Elapidae par IYENGAR (54) BOVET, NITTI (55) AUGUSTISSON (56) ont démontré que l'ophio cholinestérase est non seulement active sur l'acétyl-choline mais aussi sur d'autres esters notament l'acétate d'éthyle.

La choline estérase des venins d'Elapidae est inhibée par l'éserine.

c) action lecithinasique :

Les lécithines sont attaquées par la plupart des venins de serpents et en particulier par ceux des Elapidae.

C'est en 1910 que DELEZENNE avec LEDEBT (57) puis avec FOURNEAU a démontré que l'hémolyse par les venins de serpents est la conséquence d'une action enzymatique des venins sur les lécithines du sérum.

CH_2 - O - Acide gras α

CH - O - Acide gras β

CH_2 - O - Choline

Lécithine (schéma)

Les venins détachent une molécule d'acide gras situés en position β des lécithines. L'acide gras détaché des lécithines naturelles

est en général un acide non saturé, mais la substitution de lécithines synthétiques aux lécithines naturelles a démontré que l'enzyme des venins était capable de détacher un acide gras saturé lorsque cet acide gras est situé en position β.

La lécithinase des venins est désignée par la lettre A.

d) action provoquant la rupture des liaisons phospho-ester.

La plupart des Elapidae possède une phosphodiestérase. Quelques uns seulement secrètent un venin capable de dégrader des mono-esters tels que le paranitro phényl-phosphate (JACKSON (58) ZELLER (59)). Voir tableau.

NOMS DES SERPENTS	PHOSPHOMO-NOESTERASE	PHOSPHODIES-TERASE
Bungarus fasciatus	-	+
Naja haja	+	+
Naja naja	+	+
Notéchis scutatus	-	+
Sepedon heamachates	+	+

d'après JACKSON.

e) action pyrophosphatasique :

Un grand de venins d'Elapidae se comportent comme des pyrophosphatases qui exercent leurs

actions lytique sur l'A.T.P. et sur le N.A.D. Selon YANG et CHANG (60) une de ces pyrophatases coupe le N.A.D. en acide adénylique d'une part et en mononucléotide dont la base est l'amide nicotinique.

f) action sur les protéines et peptides :

HOUSSAY et NEGRETE (61) ont décelé dans le venin de Naja naja un facteur protéolytique. GHOSH (62) a également décelé une endopeptidase dans le venin des Elapidae. Cependant, à l'exception du venin de Naja naja, les venins d'Elapidae n'ont en général qu'une faible action lytique sur les protéines.

L'existence d'exopeptidase dans les venins d'Elapidae demeure discutée. Cependant GHOSH a constaté que le venin de Naja naja contient une dipeptidase et une carboxy-peptidase hydrolysant la première la glycyl-glycine et la L. leucyl-glycine et la seconde la leucyl-glycyl-glycyne.

L'observation de REID conduit à supposer que certains Elapidae de Malaisie seraient capables d'élaborer des enzymes protéolytiques.

g) action L acido amino oxydasique :

L'échantillon de venin étudié par BOQUET et coll. ne contenait pas d'activité L'acide amino-oxydasique, cependant il est démontré que certains venins d'Elapidae contiennent une L acide-amino-oxydase.

h) action hyaluronidasique :

Les venins contiendraient plusieurs facteurs de diffusion. Un de ces facteurs est une enzyme mucolytique ; l'hyaluronidase qui flui-

difie l'acide hyaluronique du tissu conjonctif.

Voici les résultats de l'action dépolymérisante de divers venins d'Elapidae comparé à ceux d'autres espèces sur l'acide hyaluronique. Les résultats des épreuves sont exprimés en unités de réduction d'opacité ou T.R.U.
(Turbidity reducing units).

Venins	Activité exprimée en T.R.U. par mg de venin sec.
1° ELAPIDAE	
Naja naja	34,1
Naja haja	50
Naja nigricollis	20,8
Dendraspis viridis	64
2° VIPERIDAE	
Bitis gabonica	35
Vipera aspis jaune	36,7
Vipera aspis blanc	34,1
3° CROTALIDAE	
Ancistrodon rhodostoma	28,3
Ancistrodon piscivorus	16,1

d'après P. BOQUET et IZARD (63)

Chauffés à 60° C les venins de Naja haja et de Dendraspis viridis perdent à la fois leurs propriétés "in vivo" de favoriser la diffusion des particules d'encre de chine introduites dans le tissu conjonctif, et leurs pouvoirs d'hydrolyser "in vitro" l'acide hyaluronique.

i) action enzymatique diverse :

Le venin de cobra coagule le lait, mais on ignore l'origine de ce phénomène.

Les venins de Naja naja de Notechis scutatus et de Denisonia suberba empêchent la glycolyse par les extraits de levures en inhibant certaines deshydrogénases (CHAIN, 64, FLECKENSTEIN, 65, FLECKENSTEIN JAEGER,66). Cette action inhibitrice s'exerce sur les deshydrogénases dont le coenzyme est le N.A.D. que détruisent les pyrophosphatases des venins.

D'autres mécanismes ont été proposés. Selon CHATTERJEE (67) le venin de Naja naja priverait de son activité la cytochrome oxydase.

BRAGANCA et QUASTEL (68) rapportent d'autre part que le venin de Naja naja et ceux d'autres espèces altèrent dans les cellules envenimées, les éléments mitochodriaux indispensables au maintien de certaines activités enzymatiques. Ils attribuent, en particulier, à la phosphatidase des venins la propriété de détruire par ce mécanisme les enzymes des cellules nerveuses.

-:-

CHAPITRE III

ETUDE BIOCHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DES VENINS D'ELAPIDAE

-:-

Les venins sont des protéines. GANGULY et MALKANA rapportent que le venin de Cobra contient 87 % de protéines précipitables par l'acide trichloracétique.

Les venins de serpent sont riches en soufre (MICHEEL). Ce soufre est représenté par des acides aminés tels que la cystéine, la cystine, ou la méthiomine. Les venins sont également riches en zinc mais on ignore encore la forme sous laquelle ce zinc est engagé (DELEZENNE).

A- Méthode d'isolement des différentes protéines :

Par des procédés physiques et chimiques on a récemment isolé divers facteurs toxiques et enzymatiques :

- précipitations fractionnées par les sels neutres ou les solvants organiques,
- absorption suivie d'élution,
- électrophorèse sur papier, sur gélose ou sur amidon,
- ultrafiltration,
- chromatographie sur colonnes de résines ou de celluloses anioniques ou cathioniques,
- enfin, filtration sur colonnes de Dextrane (Séphadex).

On a isolé ainsi des fractions douées d'activités chimiques, physiologiques et immunologiques.

B- Etude biochimique et pharmacologique des protéines isolées :

Les neurotoxines :

On utilise le terme de neurotoxine pour désigner les substances responsables des phénomènes nerveux de l'envenimation. Pour écarter les erreurs expérimentales imputables à l'action synergique de plusieurs toxines ou d'une toxine et d'une enzyme d'un même venin, il est indispensable d'étudier les propriétés de chacune de ces substances à l'état pur.

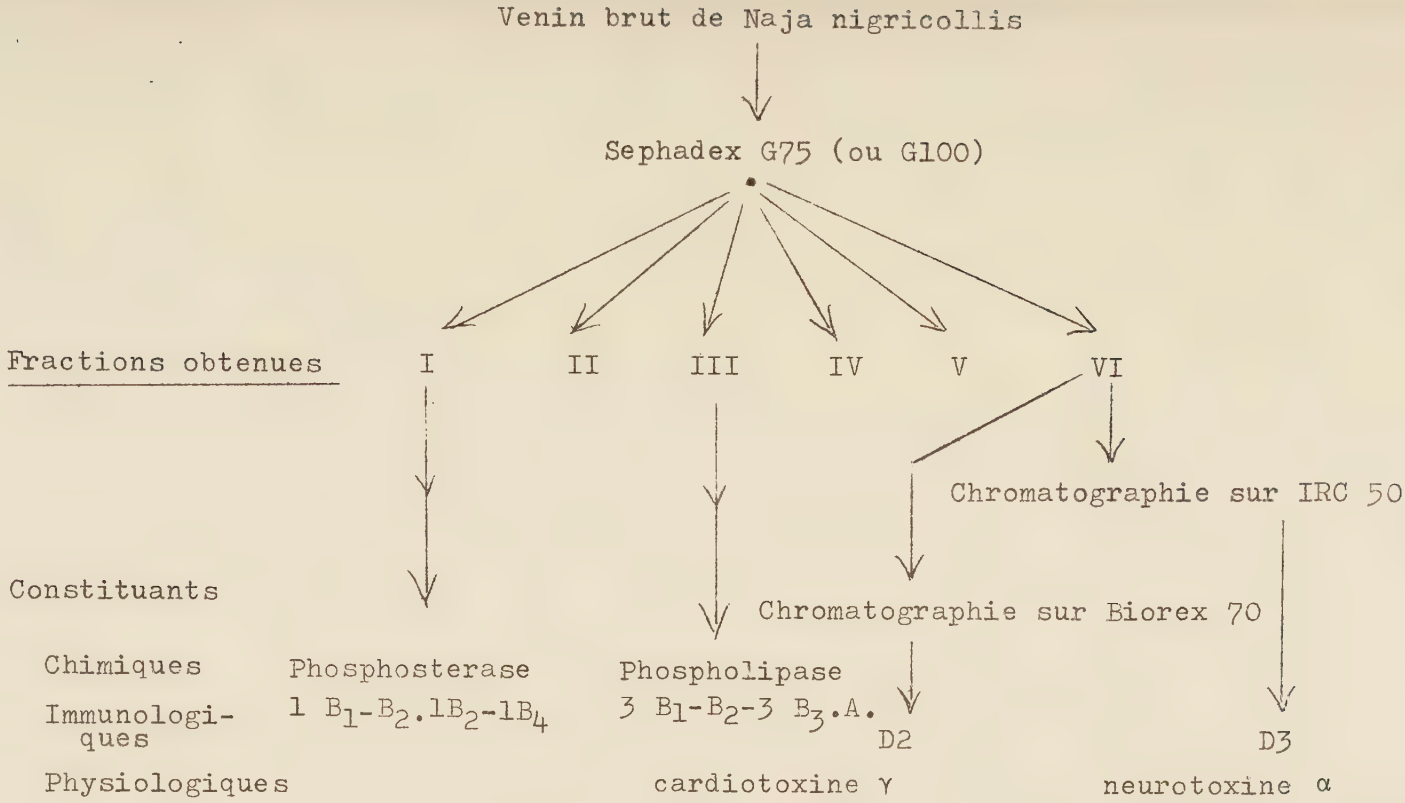
De nombreuses recherches ont été entreprises dans ce but depuis une trentaine d'années. Il faut mentionner les expériences de MICHEEL qui, dès 1936, avait obtenu une fraction neurotoxique protéinique de faible poids moléculaire à partir du venin de Naja nivéa.

P. BOQUET, IZARD et JOUANNET (69), puis KARLSSON, PORATH, EAKER (70) ont récemment isolé à partir du venin d'Ethiopie une fraction neurotoxique désignée sous le nom de fraction (α).

C- Fractionnement du venin de Naja nigricollis.

L'isolement de ces fractions a été réalisé à partir du venin total de Naja Nigricollis par filtration sur gels de Dextranes (Sephadex).

Dans un premier temps, les auteurs utilisent du Sephadex G 100 ou G 75 qui permet d'obtenir six fractions distinctes. Après avoir constaté


Venin brut de Naja nigricollis
Sephadex G75 (ou G100)
Fractions obtenues
I
II
III
IV
V
VI
Chromatographie sur IRC 50
Constituants
Chromatographie sur Biorex 70
Chimiques
Immunologiques
Physiologiques
Phosphosterase
1 B1-B2.1B2-1B4
Phospholipase
3 B1-B2-3 B3.A.
D2
D3
cardiotoxine γ
neurotoxine α

que le principal facteur toxique de Naja Nigricollis est de composés de masses moléculaires voisines sont contenus dans la dernière fraction (V1). Ils soumettent celle-ci à une nouvelle filtration sur Séphadex G 50 et obtiennent une toxine α qui contient de très faibles quantités de protéines étrangères. Ils appellent la principale toxine de cette fraction, toxine α.

KARLSSON, PORATH, EAKER (70) séparent cette toxine par chromatographie sur IRC50, la toxine étant éluée au moyen d'unesolution tampon de phosphate de Sodium (0,28M).

D- Méthodes de contrôle :

Par précipitation en milieu gélifié, par diffusion simple (OUDIN) et par double diffusion (OUCHTERLONY) ainsi que par immunoélectrophorèse (GRABAR et WILLIAM), 13 antigènes ont été mis en évidence dans le venin brut de Naja nigricollis. Ces 13 antigènes se sont retrouvés essentiellement dans les fractions 1-111-V1.

La fraction V1 contient non seulement un antigène basique D 3 thermo résistant mais encore en proportion plus faible, trois antigènes (D2 D1 et C). Après passage sur Séphadex G50 la fraction obtenue par cette seconde filtration contient l'antigène D3 et des traces d'antigènes C D1 et D2. La purification par chromotographie sur IRC50 élimine la presque totalité des antigènes C D1 D2.

Mesure des actions enzymatiques du venin total et des fractions qui en sont extraites :

action amino oxydasique.

Ni le venin tel quel ni aucune des six frac-

tions isolées n'exercent une action sur la L leucine.

actions sur les liaisons carboxyliques :

a) sur les acides aminés estérifiés :

Ni le venin, ni les fractions n'hydrolysent les substrats éprouvés.

b) sur l'acéthyl choline et l'acétate de β naphtol :

L'acétyl-choline est hydrolysée en quelques minutes par le venin et par la fraction 1 qui agit également sur l'acétate de β naphtol, mais l'action est lente.

c) action sur les lécithines :

La fraction 111 contient une phospholipase. C'est dans cette fraction que la concentration de l'enzyme est la plus forte. Les fractions 1V et V contiennent une plus faible proportion de phospholipase. Cette proportion est très faible dans les fractions 11 et V1.

d) actions sur les liaisons phospho-ester :

1) action sur la phosphate de paranitrophénol et le diphosphate de paranitrophénol :

Les deux substrats dérivés eu nitrophénol sont attaqués par la fraction 1.

2) action sur les dérivés phosphorylés de l'adénosine :

L'AMP, l'ADP et l'ATP sont hydrolysés par la fraction 1.

3) action sur les polynucléotides :

Ni le venin, ni aucune des six fractions examinées ne libèrent de nucléotides lorsqu'ils agissent sur l'ADN et l'ARN. Cependant dans les mélanges ajustés à d'ADN et de la fraction 1, c'est à dire la fraction qui se comporte à la fois comme une phospho mono estérase et une phispho diestérase, il a été décelé de faibles quantités de désoxyribose soluble.

e) action sur les liaisons peptidiques :

1) action peptidasique :

Venin et fractions n'attaquent ni la glycyl-leucine ni la glycyl-glycyl après 3 H de contact. Après 6 H, cependant, le venin et la fraction 1 libèrent la liaison peptidique de la glycyl-leucine. Dans les mêmes conditions la glycyl-leucyl-tyrosine et la glycyl-glycyl-glycine sont respectivement réduites à l'état de glycyl-glycine et de glycine.

f) action protéasique :

A différent pH 1,6 7,5 8,8 aucune hydrolyse de l'hémoglobine n'est constatée.

g) action sur l'acide hyaluronique :

Les six fractions éprouvées dépolymérisent très faiblement l'acide hyaluronique. L'activité la plus forte étant située dans les fractions II et III.

h) action anti-cholinestérasique :

Le venin brut et les fractions III, IV, V et VI inhibent l'action de l'acétyl cholinestérase des globules rouges de cheval. Cependant les mêmes fractions n'ont aucune fraction sur la cholinestérase de la fraction I. La fraction α obtenue par filtration de la fraction VI sur IRC50 ne possède plus d'action anticholinestérasique.

i) mesure des actions physiologiques :

Les fractions III et VI sont nocives pour la souris, mais la plus toxique est la fraction VI. Leurs doses minimales letales pour la souris de 20 g éprouvée par la voie veineuse sont respectivement de 2,5 µg pour la fraction III et de 5 µg pour la fraction VI.

Les fractions intermédiaires IV et V sont douées d'une légère toxicité.

La nocivité des fractions III et VI relève apparemment de facteurs différents. On désigne par β , α et γ , les substances toxiques contenues dans les fractions III et VI.

- Fraction 1 : éliminée la première, donc de masse moléculaire plus élevée.

Cette première fraction contient des phosphoestérases, phosphomonoestérase, phosphodiestérase, pyrophosphatase, 5 nucléotidase.

Elle accélère la coagulation du sang, ceci semblerait se faire par une transformation directe de la prothrombine en thrombine, mais on ignore actuellement s'il existe une relation entre ce facteur coagulant et les estérases contenues dans la fraction I.

Enfin, cette fraction possède le pouvoir le plus faible de dépoluméríser l'acide hyaluronique.

- Fraction lll :

Cette fraction contient la phospholipase découverte par DELEZENNE et LEDELT (57).

D'autre part, elle détruit le complément, ralentit la sédimentation globulaire, inhibe la coagulation du sang, lyse directement les hématies de cheval et dépolymerise l'acide hyaluronique. Toutes les souris auxquelles on l'injecte par voie veineuse, à la dose de 25 µg succombent en moins de 24 heures.

- Fraction Vl : (neurotoxique).

Ainsi que nous l'avons vu la fraction Vl est la plus toxique. Elle contient non seulement la toxine α mais encore la toxine γ .

KARLSSON, EAKER, PORATH ont pu faire l'analyse de la protéine α.

Cette toxine α du venin de Naja Nigricollis est constituée d'une chaîne unique composée de 61 résidus aminés. C'est une protéine riche en acides aminés basiques, arginine et lysine. Il contient huit demi-cystine formant 4 ponts disulfures, un seul résidu de tyrosine et de tryptophane.

L'analyse du produit brut a été faite après réduction, alkylation puis hydrolyse selon la méthode de VON KLEY et EAKER et l'hydrolysat analysé selon le procédé de SPACKMANN et STEIN et MOORE (71).

L'acide aminé N terminal a été déterminé par

la méthode de STARKS et SMYTH modifiée par Von HOFSTEN, H. von KLEY et EAKER (72).

L'acide aminé C terminal a été défini après l'action de la Carboxypeptidase A.

Structure brute :

Lys	6	Glu	6	Met	0
His	2	Pro	5	Iso Leu	3
Arg	3	Gly	5	Leu	2
Asp	7	Ala	0	Tyr	1
Threo	8	½ Cystine	8	Phe ala	0
Ser	2	Val	2	Trypt	1

L'analyse séquentielle a donné :

NH 2 - LEU - GLU - CYS - ASP - GLU - GLU - SER - SER - GLU - PRO - PRO - THR - THR - LYS - THR - CYS - PRO - GLY - GLU - THR - ASP - CYS - TYR - LYS - VAL - TRYP - ARG - ASP - HIS - ARG - GLY - THR - ILEU - ILEU - GLU - ARG - GLY - CYS - GLY - CYS - PRO - THR - VAL - LYS - PRO - GLY - ILEU - LYS - LEU - ASP - CYS - CYS - THR - ASP - LYS - CYS - ASP - O H.*

Par ultracentrifugation il apparaît que le poids moléculaire de la toxine α est 6 700.

Nous signalons à titre de comparaison que

---

* La partie soulignée est commune aux deux toxines de Laticauda isolées par TAMIYA et à la toxine α du venin de Naja nigricollis.

TAMIYA (73) a récemment isolé deux toxines de Laticauda Semi-fasciata, hydrophidae de l'Océan Pacifique. Ces toxines appelées érabutoxine sont des substances très voisines de la toxine α du venin de Naja nigricollis. Comme celle-ci, elles sont constituées chacune par une chaîne de 61 résidus d'acides aminés parmi lesquels on dénombre outre un nombre important de résidus Lysyl et arginyl. Une seule molécule de tyrosine et une seule molécule de Tryptophane.

Les deux toxines de Laticauda semifasciata ne diffèrent l'une de l'autre que par un seul résidu d'acide aminé. Ces deux toxines et la toxine α du venin de Naja nigricollis comportent toutes troix un segment médian commun constitué par une même séquence de 13 acides aminés.

La cobrotoxine récemment isolé par YANG (74) du venin de Naja naja atra possède une structure comparable.

j) propriétés pharmacologiques de la toxine α

F. TAZIEFF-DEPIERRE et J. PIERRE (75) ont étudié récemment l'action curarisante de la toxine α . Cette fraction est beaucoup plus active que le venin brut. Les paralysies produites par le venin total se développent lentement, elles sont précédées d'une période de latence. D'autre part, elles ne sont jamais spontanément réversibles et le rétablissement de la transmission neuro-musculaire par la prostigmine est seulement partielle et transitoire.

Au contraire, la toxine α purifiée, composée de l'antigène D3, se comporte d'une manière différente. La paralysie qu'elle provoque est réversible et un anticholinestérasique tel que

la prostigmine est capable de restaurer complètement la transmission neuro-musculaire perturbée par cette toxine. Cet antagonisme se manifeste aussi sur la respiration qui se rétablit en même temps que l'excitabilité musculaire.

Cette toxine se comporte donc comme une substance curarisante vraie. Elle empêche la libération de calcium que l'acétylcholine provoque normalement au niveau des plaques motrices (H. LIEVREMONT, M CZAJKA, F. TAZIEFF-DEPIERRE (76).

Le sérum anti-cobra à forte dose inhibe cette action (F. TAZIEFF-DEPIERRE, M CZAJKA-C. LOWAGIE (77).

La chute de pression artérielle durant la paralysie est modérée alors qu'elle est importante lorsqu'on injecte le venin total.

Enfin, la toxine α ne provoque aucun trouble cardiaque chez le chat.

Injectée à la souris de 20 g par la voie veineuse sa LD50 est de 1 µg 6.

k) les cardiotoxines :

SARKAR (78) en 1942 suggère que les venins devaient contenir une protéine qui provoque l'arrêt du coeur. Un essai d'isolement et de purification de cette toxine a été fait par précipitation fractionnée à partir du venin de cobra (Naja Naja). La cardiotixine obtenue par cette expérimentation était 15 fois plus toxique que le venin brut. Le point isoélectrique de la cardiotoxine obtenue correspondrait à la valeur PH 8,2 et son poids moléculaire était de l'ordre de 46 000.

Récemment à partir de la fraction V1 isolée du venin de Naja Nigricollis on a obtenu une toxine dite toxine α , par chromatographie sur Biorex 70 (IZARD, GOLEMI, BOQUET) (39). C'est une protéine de faible poids moléculaire voisin de celui de la toxine α (7 000). Cette toxine correspond à l'antigène basique D2 tel qu'il a été défini sur le diagramme de l'analyse par immunoélectrophorèse du venin de Naja nigricollis.

Sa LD 50 pour la souris de 20 g éprouvée par la voie veineuse est de 14,6 µg.

TAZIEFF et coll. (1969) ont démontré que cette toxine provoque la fibrillation du coeur (chat).

Il semble que le sérum antivenimeux de Naja nigricollis soit alors sans action curative.

1- autres substances physiologiquement actives :

REED - LARSEN et J. WOLFF (79) ont extrait du venin de cobra (Naja naja) deux protéines basiques thermostables qu'ils ont nommé cobramines A et B. L'isolement a été fait par chromatographie sur carboxyméthyl cellulose, filtration sur gel de dextrane et par précipitation par le sulfate d'ammonium. Leur point isoélectrique est de 11,9 pour la cobramine A et de 12,6 pour la cobramine B. La constante de sédimentation de la cobramine A est de 0,98 unités SWEDBERG. Elle contient 52 acides aminés. De plus, ces auteurs ont observé que seuls les venins d'Elapidae avaient une activité inhibitrice sur le transport actif de l'iode au niveau de la glande thyroïde. Pour cette raison REED, LARSEN et WOLFF pensent que ce

phénomène peut être distingué de l'action produite par la phospholipase A qui est présente dans tous les venins des serpents.

Dans de belles expériences, ils démontrent que les cobramines A et B en l'absence de phospholipase A inhibe le transport actif de l'iode au niveau de la thyroïde. Etendant leurs recherches à d'autres tissus ils démontrent que la cobramine B inhibe le transport d'acides aminés au niveau de l'intestin isolé du rat et celui du para amino lippurate dans le cortex du rein de lapin. Au contraire, aucune des modifications du transport du sodium n'est constaté au niveau du globule rouge.

CONDREA, DE VRIES et MAYER (80) ont étudié le pouvoir hémolytique d'une protéine basique, sans activité phosphatidasique, du venin d'Haemachatus haemachates appelée facteur lytique direct. Ce facteur faciliterait l'hydrolyse des phospholipides des globules rouges isolés par la phospholipase. Il est constitué par une seule chaîne de résidu d'acides aminés. Son poids moléculaire est de 7 000.

Selon SLOTTA et VICK (81) les cobramines de REED, LARSEN et le facteur lytique direct seraient la même protéine. Les récentes expériences de IZARD, GOLEMI et BOQUET (39) démontrent que la toxine α du venin de Naja nigricollis qui provoque la fibrillation du coeur ne possède aucune despropriétés du facteur lytique direct. Il n'est pas interdit, cependant, de penser que le venin de Naja nigricollis contient une protéine distincte de la toxine α et qui serait douée des propriétés du facteur lytique directe.

-:-

CHAPITRE IV

POUVOIR IMMUNOGENE ET PROPRIETES ANTIGENIQUES DES TOXINES VENIMEUSES.

-:-

a) Préparation des immuns-sérums :

La méthode de CALMETTE consiste à injecter sous la peau des chevaux des doses croissantes de venin atténué par l'hypochlorite de chaux. Actuellement, cette méthode a été modifiée en changeant le rythme des injections et en associant au venin diverses substances favorisant le développement de l'immunité. Les chevaux qui possèdent une immunité de base, produisent plus rapidement des anticorps avides et neutralisant que des chevaux neufs soumis directement à l'immunisation.

Au début de l'envenimation, les anticorps antivenimeux sont associés aux globulines Ig G puis à mesure que l'immunisation se poursuit les anticorps apparaissent parmi les globulines Ig A. Ces anticorps sont purifiés soit par précipitation au moyen de sulfate d'amonium, soit par digestion pepsique suivie de précipitation par le sulfate d'ammonium.

Le grand nombre de substances immunogènes contenues dans les venins a pour conséquence une compétition d'antigènes lorsqu'on procède à l'immunisation des animaux producteurs de

sérum antivenimeux.

On constate, en effet, chez ces animaux que parmi toutes les protéines contenues dans les venins, ce sont celles dont les poids moléculaires sont les plus élevés qui sollicitent les premières, et en grande abondance, les anticorps dansl'organisme. Ces anticorps sont en général des anti-enzymes dont l'action thérapeutique est négligeable alors que les anticorps anti-toxiques apparaissent en petite quantité et lentement. Le faible poids moléculaire des toxines des venins est vraisemblablement la raison du médiocre pouvoir immunogène de ces protéines.

BOQUET et coll. constatent que le nombre des déterminants antigéniques portés par la molécule de toxine α est très petit mais au moins égal à 3.

b) propriété neutralisante des immuns-sérums :

A l'exception de la L acide-amino-oxydase dont il ne semble pas supprimer l'activité, les sérums antivenimeux neutralisent les facteurs toxiques et enzymatiques des venins contre lesquels ils ont été préparés. Les méthodes de mesure du pouvoir neutralisant des antivenins actuellement utilisés consistent à injecter par voie veineuse à des souris des proportions variables de venin et de sérum selon la technique préconisée par l'organisation mondiale de la santé.

c) propriété précipitante des immuns-sérums :

Si la méthode de précipitation quantitative selon HEIDELBERGER, ne peut être appliquée lorsqu'on utilise le venin tel quel et l'immun sérum correspondant en raison de la multiplicité

des systèmes antigéniques anticorps qui prennent naissance dans les mélanges obtenus, au contraire, cette technique très précise peut être employée lorsqu'on utilise un antigène extrait du venin et l'immun-sérum correspondant. D'autre part, les méthodes de précipitation en milieu gélifié (OUDIN, OUCHTERLONY) ont permis de mettre en évidence les différentes protéines constitutives des venins de serpent.

On a pu, par exemple, dans le cas du venin de Naja nigricollis étudier la répartition des diverses enzymes et toxines contenues dans les six fractions isolées par passage du venin total sur gel de dextrane et suivre les progrès de la purification des toxines α et γ.

La précipitation, selon OUCHTERLONY, et l'immunoélectrophorèse a permis de mettre en évidence 13 antigènes répartis dans les trois fractions principales 1, 111, V1 dont nous avons décrit les méthodes d'isolement et les propriétés.

Quatre antigènes 1 B_1 B_2 1 B_2 et 1 B_4, dont les vitesses de déplacement sous l'influence du courant électrique sont très voisines, appartiennent à la fraction 1.

La fraction 111 contient quatre antigènes voisins de leur point isoléectrique à pH 8,6 ; 3 B1, B2, 3 B3 et A. L'antigène B_2 étant commun aux fractions 1 et 111.

Enfin, la fraction V1 est composée des antigènes C D_1 D_2 et D_3 qui se déplacent le plus rapidement vers le pole négatif. Des antigènes a et b ont été observés dansla fraction 1V quand on soumet de fortes quantités de cette fraction à l'immunoélectrophorèse.

L'antigène D_3 se déplace fortement vers la cathode et correspond, comme nous l'avons vu, à l'antigène α. L'antigène D_2 également de charge positive, correspond à la toxine γ.

Quand on chauffe pendant 60 minutes à 96° C le venin tel quel, dissout dans l'eau pure, seul l'antigène D_3 conserve ses propriétés de précipiter au contact de l'anticorps spécifique. Ceci traduit l'extrême stabilité de la toxine α.

Enfin, très récemment, BOQUET, DETRAIT et FARZANPAY (82) grâce aux méthodes immunomogiques "in utro" ont décelé dans plusieurs venins d'Elapidae (Naja haje, Naja melanoleuca, Naja nivéa, Naja naja, Haemachatus hemachates, Naja naja philippinensis, Naja oxiana) et chez un viperidae (Echis carinatus d'Ethiopie) des antigènes basiques qui précipitent au contact des anticorps antitoxine α, ce qui démontre l'existence d'antigènes analogues à cette toxinee dans les venins qui viennent d'être énumérés.

Ces substances dites antigènes du groupe α possèdent vraisemblablement des sites toxiques et des sites antigéniques semblables ou de constitution voisine, et on est autorisé à penser que les premiers confèrent aux différents venins étudiés les propriétés curarisantes qui les caractérisent.

-:-

DISCUSSION

-:-

L'ensemble des recherches actuellement développées sur la constitution et les propriétés des venins d'Elapidae démontrent que ces poisons contiennent des protéines basiques de faible poids moléculaire dont certaines sont douées d'actions toxiques sur le système nerveux et le coeur.

Parmi ces substances les toxines α et γ du venin de Naja nigricollis ont été définies. La première exerce ses effets à la jonction neuro-musculaire à la manière des curares vrais. Cette action peut être supprimée par la prostigmine et le serum antivenin de Naja nigricollis et la seconde agit sur le coeur dont elle provoque la fibrillation. Il semble, cependant, que l'immun serum spécifique ne neutralise pas "in vivo" cette substance.

Le problème du mécanisme d'action de ces composés est encore discuté. En effet, en ce qui concerne la toxine α qui est la première protéine connue à effet curarisant, on est conduit à penser qu'elle se fixe sur les récepteurs de l'acétylcholine.

Vraisemblablement les groupements basiques de la molécule jouent un rôle comparable aux groupements basiques des curares. On sait, en effet, que les radicaux methonium des curares synthétiques permettent la fixation sur les récepteurs spécifiques de l'acétylcholine.

Quant à la toxine Y en dépit du fait que le calcium exerce un rôle antagoniste à l'égard de cette protéine, on ne peut encore en préciser le mécanisme d'action.

Il convient de comparer ces protéines à d'autres protéines récemment isolées de divers venins d'Elapidae, entre autres, la cobrotoxine de YANG, la toxine extraite par TAMIYA et ses collaborateurs et enfin les protéines obtenues par REED-LARSEN et WOLFF en soumettant à une chromatographie séparative le venin de Naja naja. Ces protéines décrites sous le nom de cobrotoxines modifient la perméabilité des membranes cellulaires. Dans le même ordre de faits de VRIES et ses collaborateurs ont isolé du venin d'Hemachates hemachates un facteur protéique basique de faible poids moléculaire capable de rendre accessible à la phospholipase A les lipides de la membrane globulaire.

Cette substance dont le poids moléculaire est 7000 est une protéine basique formée d'une unique chaine de 57 acides aminés dont la structure tridimensionnel est maintenue par 4 ponts disulfures. Cette constitution n'est pas sans analogie avec celle de la toxine α .

Dans le but d'étudier le mécanisme de l'action de cette substance, KLIBANSKY, LONDON, FRAENKEL et de VRIES ont comparé son action à celle de quelques polypeptides synthétiques. Fondant leurs expériences sur une constatation antérieure de NEVO, de VRIES et KATCHALSKY selon laquelle les acides polyaminés se fixent à la surface des globules rouges, ces auteurs supposent que les polypeptides basiques se fixent également sur les globules

rouges par l'intermédiaire de leurs groupements chargés positivement.

Cependant, l'expérience leur démontre que le mécanisme de fixation de ces polypeptides est complexe et nécessite l'intervention d'autres facteurs.

Les polypeptides synthétiques (poly-Orn. poly-Orn.-Leu., poly Orn-Leu. Ala., poly-Lys, poly-Lys-Leu et poly-Orn-Val) sont capables de se fixer sur la membrane des globubules rouges et provoquent une hémolyse intense. Cependant la protéine isolée par de VRIES et collaborateurs (facteur lytique directe) dont la basicité est proche de celles des polypeptides synthétiques ne provoque pas d'hémolyse en l'absence de phospholipase A, bien qu'elle se fixe elle aussi au niveau de la membrane globulaire. Par contre, en présence de phospholipase A, le facteur lytique directe provoque une hémolyse rapide. Le facteur lytique permettrait à la phospholipase d'accéder aux phospholipides provoquant la rupture de la membrane et le passage de l'hémoglobine. A l'heure actuelle on ne connaît pas le mécanisme précis d'intervention du facteur lytique.

L'ensemble de ces faits conduit à penser que les diverses protéines basiques isolées des venins d'Elapidae inteviennent dans les mécanismes qui régissent la perméabilité des membranes cellulaires.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

1) la plupart des venins d'Elapidae se comportent comme des poisons du système nerveux moteur et du coeur.

2) les paralysies sont produites par les constituants des venins représentés par des protéines basiques de faible poids moléculaire entre autres les toxines du groupe α qui produisent des paralysies reversibles comme le font les curares vrais.

Cependant d'autres protéines basiques encore mal connues provoquent des paralysies motrices irréversibles.

3) Une protéine dont la basicité est plus forte que celle de la toxine α est responsable des accidents cardiaques (toxine γ).

4) d'autres protéines basiques ont une action modificatrice sur la perméabilité des membranes cellulaires.

Mais les recherches développées à ce jour ne permettent pas de définir avec exactitude les sîtes de fixation de ces protéines récemment isolées des venins d'Elapidae.

Elles démontrent cependant que les modifica-

tions de la perméabilité des membranes cellulaires observée au cours de l'envenimation expérimentale ne relève pas uniquement de l'action de la phospholipase A, mais d'une action vraisemblablement sélective de ces diverses protéines sur les mécanismes qui président aux échanges ioniques.

5) la connaissance des composants toxiques des venins d'Elapidae laissent espérer que la découverte de substance antagoniste de certains de ces composants aboutira à une thérapeutique nouvelle tel que l'emploi d'analogues stériques non toxiques des toxines et l'utilisation d'inhibiteurs des enzymes qui permettront d'augmenter les chances de survie dans tous les cas de morsures par les serpents.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : P. GONNARD

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

(1) M.L. AHUJA et G. SINGH
Snake bite in India, amer adv sci, 1956, 44, 341

(2) J.P. DEORAS
Snakes of India. 1 vol nat book trust India New Delhi 1965

(3) H.A. REID
Cobra bites, Brit Med Jour 2. 540. 1964

(4) M PHISALIX
Animaux venimeux et venins
Masson et Cie Paris 1922

(5) S. SWAROOP et B. GRABE
Bull. Org. mond sant. 1954, 10, 55

(6) M.L. AHUJA et G. SINGH
Venoms amer ass adv sci 1956, 44, 341

(7) F. FONTANA
Traité sur le venin de la vipère (cité par M PHISALIX) 1 vol. Florence 1781

(8) C. PHISALIX et GL BERTRAND
Toxicité comparée du sang et du venin de la vipère.
Arch. physiol. norm. path. 6, 147, 1893

(9) A. CALMETTE
Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse.
Ivol. Masson et Cie, Paris 1907.

(10) a/ L. ARVY
Contribution à l'étude des glandes des ophidiens - Toxicon, 5, 79-83, 1967.
b/ E. KOCHVA, C. GAMS
The venom gland of Vipera palestinae.
Ann Rec. 148-302, 1964.

(11) E.L. BRUNETON et J. FAYRER
On the nature and physiological action of the poison of Naja tripudians.
Proc. roy. Soc. 21 B, 358, 1873, 22 B, 69, 1873

(12) V. RAGOTZI
The effect of Naja tripudians.
Venoms. Arch. Path. Ana Path. 122, 201, 1890

(13) B. A. HOUSSAY, S. PAVE.
Action curarisante des venins de serpents chez la grenouille.
C.R. Soc. Biol. Paris, 84, 821, 1922

(14) B.A. HOUSSAY, J. NEGRETE, P. MAZZOCO.
Action des venins de serpents sur le nerf et le muscle strié isolé.
C.R. Soc. Biol. Paris, 7, 823, 1922

B.A. HOUSSAY, P. MAZZOCO
Mécanisme de l'action des venins de serpents et de scorpions sur le muscle strié
C.R. Soc. Biol. Paris 93, 1120, 1925

B.A. HOUSSAY, J. GUGLIELMETTI
Mécanisme de la curarisation par les venins de serpents.
C.R. Soc. Biol. Paris 88, 367, 1923

(15) J. GAUTRELET, N. HALPERN, E. CORTEGIANI
The mecanism of the action of physiolo-

gical doses of cobra venom on circulation, respiration and neuromuscular excitability.
Arch. int. Physiol. 38, 293, 1934

(16) V.N. CICARDO
Modification de l'excitabilité nerveuse par l'action du venin de cobra
C.R. Soc. Biol. Paris 120 732 1935

(17) C.H. KELLAWAY, R.O. CHERRY, F.E. WILLIAMS.
The peripheral action of Australian snake venom.
11 The curare like action on mammals
Aus J. exp Biol Med Soc 10, 181, 1937

(18) O.V. BRAZIL, A. BARRIO
Accion curarizante de las ponzonas de Elapidae
Prensa med argent 37, 1249, 1313, 1950

(19) C.C. CHANG
Studies on the mecanism of curare like action of Bungarus multicinctus Venom
1 Effect on the phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. J. form med. ass 59, 315, 1960 11 Effect on reponse of the rectus abdominalis muscle of the frog to actyl choline.
J. form. med Ass 59, 416, 1960

(20) R.H. ELLIOT
An contribution of study of the action of India cobra venom
Phil trans 197 B 361 1905

V. ISWARIAN.
Snake venom
Brit. med. J. 2. 315, 1933

K. VENTAKACHALAN, A. RATNAGIRISWARAN.

Some experimental observations on the venom of the Indian cobra.
Ind. J. med Res 22, 289, 1934

(21) D. EPSTEIN.
The pharmacology of the venom of the cape cobra (Naja flava) Quart. J. exp. Physiol 20 7 1930

(22) B.A. HOUSSAY, E. HUG
Action de l'apomorphine et du venin de crotale sur les centres respiratoires et vagaux de la tête isolée.
C.R. Soc. Biol. Paris 99, 1509, 1928

G. NAGAMITU
Experimentelle Untersuchung uber das "Ancistron" gift Okoyama Iggakai Zasshi 48. 1650 1936

D.J. MACHT
Action of cobra venom on the nervous system
Amer. J. Physiol. 113, 90, 1935

(23) P. BOQUET, P. GUYOT.
Envenimation experimentale du lapin par injection intra-cérébrale d'un venin d'Elapidae
C.R. Ac Sci Paris 251, 1822, 1960

(24) C.H. KELLAWAY
The peripheral action of the australian snake venom lV Action on sensory nerve ending in frogs Aust.
J. exp. Biol. med. Sci 12 177 1934

(25) D.J. MACHT
Therapeutic uses of snake venom
Med Rec 144 537 1936

D.J. MACHT
Comparison of effects of cobra venom and morphine on an unanesthetized cat
Proc Soc exp Biol N.Y. 53 225 1943

(26) A. ROTTMANN
Mechanism of action and indication for use of snake poisons, particulary cobra venom
Dsch. med Wschr 66 897 1940

(27) J.S. CHOWHAN
Role of venom therapy in chronic painfull conditions
J. Ind. Med. Ass. 11 343 1942

(28) J. BEERENS, H. CUYPERS
Action du venin de cobra sur la circulation
Bruxelle, Med, 15, 757, 1935

(29) B. KELVINGTON
A preliminary communication on the changes in nerve cells after poisoning with the venom of an Australian tiger snake (Hoplocephalus curtus)
J. PHYSIOL. 28, 426, 1902

(30) C. LAMB, W.K. HUNTER
Action of venoms of different species of poisoning snakes on the nervous.
J. Amer. med Ass 1281, 1905, 46, 1731, 1906, 49, 1635, 1907.

(31) R.H. ELLIOT
A contribution of study of the action of Indian cobra venom Phil. Trans. 197 B, 361, 1905

(32) A.R. CUSHNY, S. YAGI
On the action of cobra venom
Phil. Trans 208 B 1 1918

(33) J.A. GUNN, St. A. HEATHCOTE
Cellular immunity : observation on natural and acquired immunity to cobra venom
Proc. Roy. Soc. 92 B 81 1921

(34) H.E. ESSEX, J. MARKOWITZ
The physiologic action of Rattle snake venom (Crotalin) ll The effect of crotalin on surviving organs
Amer. Jour. Physiol. 92, 329, 1930

(35) J. GAUTRELET, M. HALPERN, E. CORTEGGIANI
The mecanism of the action of physiological doses of cobra venom on circulation, respiration and neuromuscular excitability
Arch. int. Physiol. 38, 293, 1934

(36) O. SCHAUMANN.
Pharmakologische Versuche mit Schlangengifte und Schlangenfera Behringwerk mitteil. Die Europaischen und Mediterannen Oltern und ihre Gifts. Marburslahn 35, 1936

(37) C. VELARDE, J. MIRAVENT.
Action of snake venom on the isolated uterus and intestins of the Guinea pig
J. Amer. med Ass. 75, 1808, 1920,
C.R. Soc. Biol. Paris, 83, 1359, 1920

(38) N.K. SARKAR
Action mechanism of cobra venom cardiotoxin and allied substances on muscle contraction.
Proc. Soc. exp. Biol. N.W. 78, 469, 1951

N.K. SARKAR
Existence of cardiotoxic principle in cobra venom
Ann. Biochem. exp. Med. 8, 11, 1948

(39) Y. IZARD, J. GOLEMI, P. BOQUET
(1969) C.R. Acad. Sci à paraître

(40) R.N. CHOPRA, S.W. MUKERJEE, J.S. CHOWHAN
Physical changes in the blood in vivo after injection from Indian cobra (Naja naja tripudians) into monkeys.
Indian J. Med. Res. 25 137, 1938

(41) A.A. KANTHACK
The nature of cobra poison
J. Physiol. 13 272 1892

(42) J.W.W. STEPHENS, W. MYERS
Action of cobra venom and Calmette anti-venous serum on blood clotting
J. chem. Soc. 74 479 1898 11

(43) G. LAMB
On the action of snake venoms on the coagulation of blood.
Ind. med. Gaz. 36 443 1901

(44) F. NOC
Sur quelques propriétés physiologiques des différents venins de serpents.
Ann. Inst. Pasteur 18 387 1959

(45) V. BRAZIL, B. RANGEL-PESTANA
Nova contribucao ao estudio do venvene-namento ophidico.
Rev. Med. S. Paulo 12 375 387 1959.

(46) V. BRAZIL, J. VELLARD
Action coagulante et anticoagulante des venins.
Ann. Inst. Pasteur 42 403 1928

(47) E.R. TRETHEWIE
Pharmacological effects of Australian snake venoms
Venoms. Amer. Ass. Adv. Sci. 44, 243, 1956

(48) P. BOQUET, A. DELAUNAY
Etude comparative des réactions du mésentere du cobaye au venin de Vipera aspis à l'anavenin et au mélange du venin et de sérum antivenimeux spécifique
Revue Immunol. 7 164 1942

(49) H. NOGUCHI
Snakes venoms 1 Vol Washington 1909

(50) L. HIRSCHFELD, R. KLINGER
The inactivation of the serum by cobra poison
Bioch. Z 70 398 1915

(51) H. RITZ
Uber die Wirkung des Cobragifte auf die Kommplemente Z.Immunitatforsch 13 62 1912

(52) A.F. COCA
A study of the anticomplementary action of yeast of certain bacteria and of cobra venom.
Z. Immunitatforsch 21 604 1914

(53) W. MUTSAARS, J. BARTHELS-VIROUX
Action des rayons ultra-violet sur l'hémolysine du venin de cobra et sur son pouvoir inactivant du 3ème composant.
C.R. Soc. Biol. Paris 140 1177 1946

(54) N.K. IYENGAR, K.B.SEHRA, B. MUKERJI, R.N. CHOPRA.
Choline esterase in cobra venom Current Sci 7 51 1938

(55) F. BOVET-NITTI
Sur la nature de l'esterase contenue dans le venin de cobra
Experiencia 3 283 1947

(56) K.B. AUGUSTINSSON
a) Cholineesterase. Acta Physiol. Scand. 15, Supp. 52, 1 1948
b) Comparison between acetylcholinestérase of Helix blood and cobra venom Acta chem. scand. 5 699 et 712 1951

(57) C. DELEZENNE, S. LEDEBT
a) Les poisons libérés par les venins aux dépens du vitellus de l'oeuf. C.R. Soc. Biol. Paris 71, 121 1911
b) Nouvelle contribution à l'étude des substances hémolytiques dérivés du sérum et du vitellus de l'oeuf soumis à l'action du venin de cobra. C.R. Acad. Sci. Paris 155, 1101, 1912

(58) J.M. GULLAND, E.M. JACKSON
Phospho-esterase of bone and snake venom Biochem. J. 32 590, 1938

(59) E.A. ZELLER
a) Uber Phosphatasen : uber eine neue Adenosine Triphosphate Helv Chem. Acta 33 821 1950

b) Enzymes as essential components of bacterial and animal toxins in J.B. SUMMER K. MYRBACK, The Enzymes, Academic Press inc New-York 1951

(60) C.C. CHANG, L.T. CHANG
Studies on the phosphatase activities of formosan snake venoms.
J. Formosan med Ass. 53 609 1954

(61) B.A. HOUSSAY, J. NEGRETE
Estudios sobre venenos de serpientes
111 - Action de los venenos de serpientes sobre las substancias proteicas.
Rev. Inst. Bact. Dept. Nat. Hyg. 1 3 1918

(62) B.N. GHOSH
Enzymes in snake venom 1 Action on hemoglobin and on protein solutions of different pH Ind. chem. Soc. 13 450 1936

(63) P. BOQUET, Y. YZARD, J. DETRAIT
Recherche sur le facteur de diffusion des venins de serpents.
C.R. Soc. Biol. Paris 152 1363 1958

(64) E. CHAIN
Inhibition of deshydrogénase by snake venom Biochem J. 33 407 1939

E. CHAIN, L. GOLDWORTHY
The chemical nature of the antifermenting principle in black tiger snake venom
Quart. J. exp. Physiol. 27 265 1951

(65) A. FLECKENSTEIN, G. BERG, J. GAYER, S. SCHONIG.
Uber die dehydrosen Hemmen durch schlangengifte une die Inacktivierung des dehydrasenhemmenden prinzips durch antitoxishe.
Sera Arch. exp. Path Pharmack. 213, 265, 1951

(66) A. FLECKENSTEIN, W. JAEGER
Weitere Ergebnisse uber die Blockierung der Bienengift une Schlangengift-Wirkung durch Zinksalze.
Arch. exp. Path Pharmak, 215, 163, 1952

(67) A.K. CHATTERJEE
Studies on snake venom : 1 The Isolation of an Inhibitor of cytochrome oxydase system from cobra venom and study of the effect of pH, temperature and ultraviolet rays on its stability Ind. J. med. Res 37 241 1949

(68) B.M. BRAGANCA, J.H. QUASTEL
Enzymes inhibitor by snake venoms
Biochem J. 53 123 1953

(69) M. BOQUET, Y. IZARD, M. JOUANNET
1 étude de 2 antigènes toxiques du venin de Naja nigricollis C.R. Acad. Sci. 262 1134 1966. 11 Recherches biochimiques et immunologiques sur les venins de serpents. Essai de séparation des antigènes du venin de Naja Nigricollis par filtration sur Sephadex.
Ann. Inst. Pasteur 111 719 1966

(70) E. KARLSSON, D. EAKER, J. PORATH
Biochem. Biophys. Acta 127, 505-520 1966

(71) D.H. SPACKMANN, W.H. STEIN, S. MOORE
Anal. chem. 30, 1190 1958

(72) B. von HOFSTEN, H. von KLEY, D. EAKER
Biochem. Biophs. Acta 110, 588, 1965

(73) N. TAMIYA, H. ARAI
Studies on sea snake venoms : cristallization of erabutoxines A and B from Laticauda semifasciata venom
Biochem J. 99 624 1966

(74) C.C. CHANG
Cristallization and properties of Cobratoxin from Formosan cobra venoms
J. Biol. Chem. 240 1016 1965

(75) F. TAZIEFF, DEPIERRE, J. PIERRE
Action curarisante de la toxine de Naja Nigricollis
C.R. Acad. Sci. 263 1785 1966

(76) F. TAZIEFF DEPIERRE, J. LIEVREMONT, M. CZAJAKA

C.R. Acad. Sci. 267 1988 1968

(77) F. TAZIEFF DEPIERRE, M. CZAJAKA, C. LOWAGIE
Action pharmacologique de différentes fractions de venins de Naja nigricollis et libération de calcium dans les muscles striés.
A paraître C.R. Acad. Sci

(78) N.K. SARKAR
Existence of a cardiotoxine principle in cobra venom.
Ann. Biochim. exp. Med. 8 11 1947

(79) P. LARSEN, J. WOLFF
1 the basic protein of cobra venom J. Biol. Chemis. 243 1283 1289 1968. 11 Inhibition of accumulative transport by protein from cobra venom 16 2003 2009 1967

(80) C. DE VRIES, J.A. MAYER, E. CONDREA
Hemolysis and splitting of human erythrocytes phospholipids by snake venom
Biochem. Biophys. Acta 84 60 1964

(81) K.H. SLOTTA, J.A. VICK
Identification of the direct lytic factor from Cobra venom as a cardiotoxin
Toxicon 6 167 1969

(82) P. BOQUET, J. DETRAIT, R. FARZENPAY
Recherches biochimiques et immunologiques sur les venins de serpents, étude des analogues de l'antigène du venin de Naja nigricollis.
Ann. Inst. Pasteur 116 522 1969

-:-

SERMENT

-:-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confères si j'y manque !

-:-:-